

Острые отравления синтетическими наркотиками

С. А. Васильев¹, В. В. Шилов¹, П. А. Барабанов¹, В. Г. Сенцов², Б. Б. Яцинюк³

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава России, Россия, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

² Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Россия, Свердловская область, 620028, г. Екатеринбург, Ключевская ул., д. 17

³ Ханты-Мансийская государственная медицинская академия Минздрава России, Россия, 628011, г. Ханты-Мансийск, ул. Мира, д. 40

Acute Intoxications Involving Synthetic Psychoactive Substances

Sergey A. Vasil'ev¹, Viktor V. Shilov¹, Pavel A. Barabanov¹,
Valentin G. Sentsov², Boris B. Yatsinyuk³

¹ I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, 41 Kirochnaya Str., 191015 St. Petersburg, Russia

² Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia,

17 Klyuchevskaya Str., 620028 Yekaterinburg, Sverdlovsk region, Russia

³ Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, 40 Mira Str., 628011 Khanty-Mansiysk, Russia

Цель настоящего исследования — оценка эффективности применения субстратного метаболического препарата на основе янтарной кислоты (Цитофлавина) у пациентов с острыми отравлениями синтетическими наркотическими веществами.

Материалы и методы. Провели ретроспективную оценку эффективности комбинированных схем интенсивной терапии 622 пациентов с острыми отравлениями наркотическими препаратами (метадоном и синтетическими каннабиноидами). Всех пациентов разделили на две группы. В основную группу (112 человек, средний возраст $38,2 \pm 12,0$ лет) включили пациентов, которым, помимо основного лечения, вводили цитофлавин: внутривенно капельно 20–40 мл в разведении на 400–500 мл 10% глюкозы в течение 5 дней. Пациенты группы сравнения (510 человек, средний возраст $37,6 \pm 14,1$ лет) получали терапию по «классической схеме». Всем пациентам, помимо общепринятого обследования, проводили дуплексное сканирование сосудов головного мозга, оценивали изменения церебрального кровотока и электроэнцефалограмму. Выраженность соматических расстройств оценивали по шкале ком Глазго. Выраженность астенического синдрома оценивали по шкале MFI-20.

Результаты. В основной группе по сравнению с пациентами, получившими стандартную терапию выявили достоверно меньшие сроки купирования комы (в 1,5 раза: $15,1 \pm 3,0$ дней против $23,5 \pm 3,1$ дней соответственно, $p \leq 0,05$), психотических расстройств (в 1,8 раза: $8,3 \pm 2,5$ часа против $15,5 \pm 4,2$ часов соответственно, $p \leq 0,05$) и меньшую выраженность астенического синдрома (в 2,8 раза: $23,0 \pm 4,9$ отн. ед. против $64,1 \pm 3,3$ отн. ед. соответственно, $p \leq 0,05$).

Закключение. Включение цитофлавина в схему комплексной терапии пациентов с отравлением синтетическими наркотиками повысило эффективность терапии, что позволяет рекомендовать включение препарата в схемы терапии острых отравлений синтетическими наркотическими веществами.

Ключевые слова: острые отравления синтетическими наркотиками; метадон; каннабиноиды; терапия; налоксон; цитофлавин

The purpose of this study was to evaluate the effectiveness of a succinic acid derivate, a substrate metabolic agent cytoflavin in patients with acute poisoning with synthetic psychoactive drugs.

Materials and methods. A retrospective evaluation of effectiveness of a combined intensive care treatment protocol for 622 patients with acute narcotic poisoning (methadone and synthetic cannabinoids) was carried out. All patients were divided into two groups. The main group (112 patients, median age 38.2 ± 12.0 years) included patients who, in addition to the basic treatment, received cytoflavin by intravenous drop infusion, 20–40 ml diluted in 400–500 ml of 10% glucose, for 5 days. Patients of the reference group (510 subjects, median age 37.6 ± 14.1 years) received treatment according to the «classical scheme». In addition to conventional examination, all patients underwent duplex scanning of cerebral vessels, examination of changes in the cerebral blood circulation and electroencephalogram findings. The severity of somatic disorders was assessed using criteria of the Glasgow coma scale. The severity of the asthenic syndrome was assessed according to the MFI-20 scale.

Адресс для корреспонденции:

Сергей Васильев
E-mail: sergei.a.vasilev@gmail.com

Correspondence to:

Sergei Vasil'ev
E-mail: sergei.a.vasilev@gmail.com

Results. Compared to patients who received a standard therapy, patients of the main group had a significantly more rapid recovery from coma (by 1.5-fold: 23.5 ± 3.1 days, versus 15.1 ± 3.0 days, respectively, $P \leq 0.05$); the duration of psychotic disorders was shorter (by 1.8-fold: 15.5 ± 4.2 hours vs 8.3 ± 2.5 hours, respectively, $P \leq 0.05$), and the intensity of asthenic syndrome (by 2.8-fold: 64.1 ± 3.3 rel. units vs 23.0 ± 4.9 rel. units, respectively, $P \leq 0.05$) was also lower.

Conclusion. Inclusion of cytoflavin in a protocol of a complex treatment of patients with synthetic drugs poisoning increased the effectiveness of the therapy. Data demonstrate that inclusion of the drug can be recommended for treatment of acute synthetic narcotic poisoning.

Keywords: acute poisoning; synthetic narcotics; methadone; cannabinoids; therapy; naloxone; cytoflavin

DOI:10.15360/1813-9779-2018-1-23-28

Введение

Проблема наркозависимости сохраняет свою актуальность не только в связи с ростом количества людей, потребляющие наркотики, но и в связи с изменением спектра потребляемых препаратов. Как показывает статистика, с каждым годом растет количество случаев острых отравлений метадон и синтетическими каннабиноидами. В одних регионах России (Москва, Санкт-Петербург) ведущей проблемой клиник острых отравлений и реаниматологии является метадон; других (Урал, Сибирь) синтетические каннабиноиды (каннабиомиметики). Клиническая картина таких интоксикаций развивается быстро, трудно поддается лечению, часто осложняется и в ряде случаев заканчивается летальным исходом. Острые отравления синтетическими каннабиноидами протекают с развитием выраженного психомоторного возбуждения. Летальные исходы связаны либо с опасными расстройствами психовосприятия, либо с прямым или опосредованным кардиотоксическим эффектом каннабиноидов [1–3]. При этом антидотная терапия является несовершенной: лечение дыхательной недостаточности при острых отравлениях опиоидами (метадон) предусматривает длительное проведение ИВЛ, использование налоксона требует исключительной точности и возможно только при отсутствии признаков тяжелой гипоксии [4].

Поэтому представляет интерес использование у пациентов с острым отравлением наркотическими веществами препарата Цитофлавин (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», г. Санкт-Петербург), в состав которого входят (на 1 мл) янтарная кислота (100 мг), никотинамид (10 мг), инозин (20 мг) и рибофлавина мононуклеотид (2 мг), оказывающие комплексное корригирующее воздействие на внутриклеточный энергетический обмен как в условиях тканевой гипоксии-ишемии, так и в период пост-ишемической реперфузии, характеризующейся активацией процессов свободнорадикального окисления.

В связи с этим, целью настоящего исследования стала оценка эффективности применения субстратного метаболического препарата на основе янтарной кислоты (Цитофлавина) у пациентов с острыми отравлениями синтетическими наркотическими веществами.

Introduction

The problem of drug addiction is still an urgent one not only because of a growing number of people using drugs, but also because of changes in the consumed drugs spectrum. Statistics demonstrates that the number of acute methadone and synthetic cannabinoids poisoning cases keeps growing each year. In some regions of Russia (Moscow, St. Petersburg), methadone is the leading problem in clinics dealing with acute poisoning and resuscitation; in others (Ural, Siberia), synthetic cannabinoids (cannabimimetics) are more common. Clinical presentation of such intoxication develops rapidly. It is difficult to treat and in some cases it ends with a fatal outcome. Acute poisoning with synthetic cannabinoids is commonly associated with significant psychomotor agitation. Lethal outcomes are associated with either dangerous disorders of perception, or with a direct or indirect cardiotoxic effect of cannabinoids [1–3]. At that, the antidote therapy is imperfect: the treatment of respiratory failure during acute opioid (methadone) poisoning involves a prolonged mechanical ventilation; the use of naloxone requires exceptional accuracy and is possible only in the absence of severe hypoxia [4].

Drug cytoflavin (POLYSAN, St. Petersburg, Russia), which contains in a one-ml flask succinic acid (100 mg), nicotin amide (10 mg), inosine (20 mg) and riboflavin mononucleotide (2 mg) has been shown to correct the intracellular energy metabolism during tissue hypoxia-ischemia and post-ischemic reperfusion due to modifying the free radical oxidation processes. These data raised interest to the drug because of its potential for treatment of patients with acute narcotic intoxication.

The purpose of this study was to evaluate the effectiveness of a succinic acid derivate, a substrate metabolic agent cytoflavin, in patients with acute poisoning with synthetic psychoactive drugs.

Materials and Methods

A retrospective evaluation of effectiveness of a combined intensive care regimen for 622 patients with acute narcotic poisoning was carried out. All patients were divided into two groups. The main group (112 patients, median age 38.2 ± 12.0 years) included patients, who, in addition to basic treatment, received cytoflavin by intravenous drop infusions, 20–40 ml diluted in 400–500 ml of 10% glucose, for 5

Материал и методы

Провели ретроспективную оценку эффективности комбинированных схем интенсивной терапии 622 пациентов с острыми отравлениями наркотическими препаратами. Всех пациентов разделили на две группы. В основную группу (112 человек, средний возраст $38,2 \pm 12,0$ лет) включили пациентов, которым, помимо основного лечения, вводили цитофлавин: внутривенно капельно 20–40 мл в разведении на 400–500 мл 10% глюкозы в течении 5 дней. Пациенты группы сравнения (510 человек, средний возраст $37,6 \pm 14,1$ лет) получали терапию по «классической схеме». Всем пациентам, помимо общепринятого обследования, проводили дуплексное сканирование сосудов головного мозга, оценивали изменения церебрального кровотока и электроэнцефалограмму. Выраженность соматических расстройств оценивали по шкале ком Глазго. Выраженность астенического синдрома оценивали по шкале MFI-20 [5].

Статистический анализ выполняли с использованием пакета прикладных программ SPSS-17.0. Данные обрабатывали методами дескриптивной статистики и представляли в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm m$). О динамике показателей в процессе лечения судили по средним величинам сдвига исследуемых параметров от исходного уровня. Статистическую значимость различий между связанными выборками оценивали с использованием парного критерия Вилкоксона. Влияние цитофлавина на динамику изучаемых показателей в процессе лечения оценивали по значимым межгрупповым различиям с помощью *U*-критерия Манна-Уитни. Изучение взаимосвязей между отдельными показателями проводили путем расчета коэффициентов корреляции по Спирмену (*rs*). Проверку статистических гипотез выполняли при критическом уровне значимости $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

Выявили, что на момент поступления средняя экспозиция яда/наркотика в организме у пациентов основной группы составила к моменту начала интенсивной детоксикационной терапии в среднем $7,5 \pm 4,1$ часа, в группе сравнения — $9,9 \pm 4,3$ часа, что было сопоставимо с выраженностью патологических изменений со стороны ЦНС: по шкале ком Глазго уровень сознания на момент поступления составил в среднем $3,2 \pm 2,1$ балла у пациентов основной группы, и $4,0 \pm 2,2$ балла — у пациентов группы сравнения, а выраженность ЭЭГ-расстройств была на уровне $4,2 \pm 1,5$ балла в основной группе и $4,7 \pm 1,2$ балла — в группе сравнения. Потребность в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) была выявлена у 85 (75,8%) пациентов основной группы и у 364 (71,4%) — группы сравнения.

На фоне проведенной терапии отмечали положительную динамику показателей, более выраженную у пациентов, получивших в схеме терапии препарат цитофлавин (таблица).

Анализ полученных данных выявил положительную динамику всех показателей, более выраженную в группе пациентов, получивших Цитофлавин: в 1,5 раза меньше времени нахождения в коме

days. Patients of the reference group (510 subjects, median age $37,6 \pm 14,1$ years) received treatment according to the «classical scheme». In addition to conventional examination, all patients underwent duplex scanning of cerebral vessels, examination of changes in the cerebral blood circulation and electroencephalogram. The severity of somatic disorders was assessed using criteria of the Glasgow coma scale. The severity of the asthenic syndrome was assessed according to the MFI-20 scale [5].

The statistical analysis was performed using the SPSS 17.0 software (IBM, USA) Data were processed using descriptive statistics and presented as arithmetic means and standard errors ($M \pm m$). The dynamics of parameters during the treatment was assessed by the average shift of the tested parameters from the baseline level. The statistical significance of differences between related samples was assessed using the Wilcoxon pair test. The effect of cytoflavin on the dynamics of studied parameters during the treatment was assessed by determining the significance of intergroup differences by Mann-Whitney *U*-test. The relationship between individual parameters was studied by calculation of Spearman's rank correlation coefficients (*rs*). The verification of statistical hypotheses was carried out at a critical significance level of $P=0.05$ and less.

Results and Discussion

It was shown that the average exposure of poison/drug in patients of the main group by the time of the initiation of the intensive detoxification therapy was 7.5 ± 4.1 hours, in the reference group it was 9.9 ± 4.3 hours, which was comparable with the severity of pathological changes in the central nervous system: the level of consciousness measured by the Glasgow coma scale at the time of admission was 3.2 ± 2.1 points in patients of the main group and 4.0 ± 2.2 points in the reference group patients and the severity of EEG disorders was 4.2 ± 1.5 points in the main group and 4.7 ± 1.2 points in the reference group. The need in mechanical ventilation (MV) was found in 85 (75.8%) patients in the main group and 364 (71.4%) in the reference group.

The positive dynamics of the studied parameters was observed due to the therapy performed, it was more pronounced in patients receiving cytoflavin (table 1).

The analysis of the obtained data demonstrated the positive dynamics of all parameters; the most significant differences were noticed in patients who received Cytoflavin: they demonstrated a more rapid recovery from coma (by 1.5-fold: 23.5 ± 3.1 days, versus 15.1 ± 3.0 days in the reference group, $P < 0.05$); the duration of psychotic disorders was shorter (by 1.8-fold: 15.5 ± 4.2 hours vs 8.3 ± 2.5 hours in the reference group, $P < 0.05$). The severity of the asthenic syndrome in patients of the main group after treatment was estimated as 23.0 ± 4.9 rel.units, while in the reference group it was more severe (by 2.8-fold) and was 64.1 ± 3.3 rel. units ($P < 0.05$). The incidence of psychoorganic disorders was 6.25% (7 patients) in the main group and 10.6% (54 patients) in the reference group.

Динамика исследуемых параметров. The dynamics of the studied parameters.

Parameters	Values of parameters in groups	
	Main, n=112	Reference, n=510
Coma duration, hours	15.1±3.0*	23.5±3.1
Duration of psychotic disorders, hours	8.3±2.5*	15.5±4.2
Severity of asthenia, rel. units	23.0±4.9*	64.1±3.3
Psychoorganic syndrome, abs. (%)	7 (6.25%)	54 (10.6%)

Note: * - the difference between the groups is significant, $P \leq 0.05$.

Примечание: Parameters – параметры; Values of ... in groups – значения в группах; Main – основная; Reference – сравнения; Coma duration, hours – продолжительность комы, часы; Duration of psychotic disorders – продолжительность психотических расстройств; Severity of asthenia, rel. units – выраженность астении, отн. ед.; Psychoorganic syndrome, abs. – психо-органический синдром, абс. * – различие между группами достоверно, $p \leq 0,05$.

(15,1±3,0 дня против 23,5±3,1 дня в группе сравнения, $p \leq 0,05$) и в 1,8 раза меньшая продолжительность психотических расстройств (8,3±2,5 дня у пациентов основной группы против 15,5±4,2 дня – в группе сравнения, $p \leq 0,05$). Астенический синдром после проведенного лечения у пациентов основной группы оценивали в 23,0±4,9 отн. ед., а у пациентов группы сравнения он был в 2,8 раза более выражен и составил 64,1±3,3 отн. ед. ($p \leq 0,05$). Частота регистрации психо-органических нарушений составила 6,25% (7 пациентов) в основной группе и 10,6% (54 пациента) – в группе сравнения.

Все пациенты получили препарат в полном объеме, нежелательных реакций на его введение выявили.

Таким образом, включение цитофлавина в схему интенсивной терапии пациентов с острым отравлением наркотическими препаратами позволило сократить продолжительность комы, психотических и астенических расстройств, что объясняется его метаболическим, цитопротективным действием.

Основными направлениями терапии острых отравлений синтетическими химическими веществами являются устранение острой дыхательной, сердечно-сосудистой и церебральной недостаточности. Острая дыхательная недостаточность являлась следствием как прямого угнетения дыхательного центра в стволе головного мозга (действие метадона), так и нарушений водно-электролитного и/или кислотно-основного баланса. Возникающая при этом острая гипоксия смешанного генеза служит основным универсальным патогенетическим фактором и лидирующим механизмом в развитии клинической картины интоксикационного синдрома и развития сердечно-сосудистой и церебральной недостаточности [6].

В медикаментозной терапии отравлений наркотическими лекарственными веществами в настоящее время доминирующее положение занимает препарат налоксон, однако его применение ограничено в связи с определенными рисками развития побочных эффектов: отека легких и головного мозга с судорогами, тахикардией и остановки сердца. Детальный патогенез развития отека лег-

All patients received the drug in a full dose. No adverse drug reactions were evident.

Therefore, inclusion of cytoflavin in intensive care regimen for patients with acute drug poisoning has reduced the duration of coma, psychotic and asthenic disorders, which can be explained by its metabolic and cytoprotective effect.

The main goals of management of acute synthetic chemicals poisoning are elimination of acute respiratory, cardiovascular and cerebral failure. Acute respiratory failure was a consequence of both direct inhibition of the respiratory center in the brain stem (methadone effect) and impairment of the water-electrolyte and/or acid-base balance. The resulting acute hypoxia of a combined genesis serves as the main universal pathogenetic factor and leading mechanism in development of clinical presentation of the intoxication syndrome and the development of cardiovascular and cerebral failure [6].

In a current drug therapy of narcotic poisoning, naloxone is the most widely used drug. Its use is limited due to a certain risk of adverse effects that include pulmonary and brain edema with convulsions, tachycardia, and cardiac arrest. Detailed pathogenesis of pulmonary and brain edema development is not fully understood yet. It could be associated with excessive rapid elimination of a depressive effect of the opioid on CNS after administration of naloxone followed by a sharp activation of sympathetic centers and release of catecholamines, redistribution of blood to the small circulation, increased wedge pressure in lung capillaries and an increase in their permeability [7]. The above factors limit the potential of the use of the drug in patients with acute synthetic drug poisoning.

By producing a complex effect due to its ingredients, cytoflavin has demonstrated a good therapeutic effect: sodium succinate in its formulation activates the circulation in the tricarboxylic acids cycle increasing the amount of energy necessary for ATP and γ -aminobutyric acid synthesis, improves tissue respiration, and increases the antioxidant function of the glutathione system. Being an agonist of purinergic receptors, Riboxin/Inosine leads to production of additional amounts of energy, regardless of its glycolytic formation. Due to adenosine metabolites, activation

ких и головного мозга на данный момент до конца не известен, однако предположительно может быть ассоциирован с чрезмерно быстрым устранением депримирующего влияния опиоида на ЦНС под действием налоксона с последующей резкой активацией симпатических центров и выбросом катехоламинов, перераспределением крови в малый круг кровообращения, повышением давления заклинивания в капиллярах легких и повышением их проницаемости [7]. Все перечисленное выше сужает возможности применения препарата у пациентов с острыми отравлениями синтетическими наркотиками.

Цитофлавин, обладающий комплексным воздействием за счет своих составляющих, показал хороший терапевтический эффект: сукцинат натрия, входящий в состав препарата, повышает оборот в цикле трикарбоновых кислот, увеличивая объем энергии, необходимой для синтеза АТФ и γ -аминомасляной кислоты, улучшает тканевое дыхание, усиливая отдачу кислорода тканям, увеличивает антиоксидантную функцию системы глутатиона. Рибоксин/инозин, являясь агонистом пуринергических рецепторов, приводит к выработке дополнительного количества энергии независимо от ее гликолитического образования. За счет метаболитов аденозина может также происходить активация гликолиза, что на определенное время служит эффективным источником энергии при дополнительных инфузиях экзогенной глюкозы. Рибофлавин обладает как антиоксидантным, так и антигипоксическим действием. Никотинамид — предшественник коферментов дегидрогеназ НАД и НАДФ является селективным ингибитором образующегося при тканевой ишемии фермента поли-АДФ-рибозилсинтетазы, участвующего в иницировании клеточного апоптоза.

Таким образом, суммарные эффекты компонентов препарата обуславливают его фармакологическую активность при церебральной ишемии, стимулируют гликолиз, опосредованно активируют системы защиты от свободнорадикального повреждения и апоптоза. Препарат показан к назначению в составе комплексной терапии острого нарушения мозгового кровообращения; дисцир-

of glycolysis may also occur, which serves as an effective source of energy with additional infusions of exogenous glucose. Riboflavin has both antioxidant and antihypoxic effects. Nicotinamide, a precursor of coenzymes dehydrogenases NAD and NADP, is a selective inhibitor of the poly-ADP-ribosyl synthetase formed in tissue ischemia, which is involved in cellular apoptosis initiation.

To conclude, the total effect of drug components explains its pharmacological activity in cerebral ischemia, they stimulate glycolysis, indirectly activate the free radical defense system and apoptosis. The drug can be recommended for patients who require complex therapy for acute cerebrovascular circulation disorders, 1–2 stage discirculatory encephalopathy, consequences of cerebral circulatory disorders (chronic cerebral ischemia) and for patients with toxic and hypoxic encephalopathy, acute and chronic poisoning, endotoxemia, and consciousness depression after anesthesia [8].

Conclusion

Inclusion of cytoflavin into a complex therapy scheme for treatment of patients with synthetic drugs poisoning increased the effectiveness of the therapy. It indicates that inclusion of the drug can be recommended for the treatment of acute synthetic narcotic poisoning.

куляторной энцефалопатии 1–2 стадии и последствий нарушения мозгового кровообращения (хроническая ишемия мозга); при токсической и гипоксической энцефалопатии, при острых и хронических отравлениях, эндотоксикозах, угнетении сознания после наркоза [8].

Заклучение

Включение цитофлавина в схему комплексной терапии пациентов с отравлением синтетическими наркотиками повысило эффективность терапии, что позволяет рекомендовать включение препарата в схемы терапии острых отравлений синтетическими наркотическими веществами.

Литература

1. Ливанов Г.А., Лоладзе А.Т., Батоцыренов Б.В., Лодягин А.Н., Глушков С.И., Харитонов Т.В., Иванова А.А., Баранов Д.В., Антонова А.М. Острые отравления метадон (долфин) (обзор). *Общая реаниматология*. 2017; 13 (3): 48–63. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-3-48-63
2. Романова О.Л., Сундук Д.В., Голубев А.М., Благоврахов М.Л., Голубев М.А. Характеристика общепатологических процессов в легких при отравлении клозапином. *Общая реаниматология*. 2017; 13 (4): 22–29. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-4-22-29
3. Alinejad S., Kazemi T., Zamani N., Hoffman R.S., Mehrpour O. A systematic review of the cardiotoxicity of methadone. *EXCLI J.* 2015; 14: 577–600. DOI: 10.17179/excli2015-553. PMID: 26869865
4. Афанасьев В.В. Неотложная токсикология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010: 384.
5. Smets E.M., Garssen B., Bonke B., De Haes J.C. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess

References

1. Livanov G.A., Loladze A.T., Batotsyrenov B.V., Lodyagin A.N., Glushkov S.I., Kharitonova T.V., Ivanova A.A., Baranov D.V., Antonova A.M. Acute poisoning with methadone (dolphin) (review). *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2017; 13 (3): 48–63. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-3-48-63. [In Russ., In Engl.]
2. Romanova O.L., Sundukov D.V., Golubev A.M., Blagoravov M.L., Golubev M.A. Characteristics of general pathological processes in the lungs following clozapine poisoning. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2017; 13 (4): 22–29. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-4-22-29. [In Russ., In Engl.]
3. Alinejad S., Kazemi T., Zamani N., Hoffman R.S., Mehrpour O. A systematic review of the cardiotoxicity of methadone. *EXCLI J.* 2015; 14: 577–600. DOI: 10.17179/excli2015-553. PMID: 26869865
4. Afanasyev V.V. Emergency toxicology. Moscow: GEOTAR-Media; 2010: 384. [In Russ.]

- fatigue. *J. Psychosom. Res.* 1995; 39 (3): 315–325. DOI: 10.1016/0022-3999(94)00125-O. PMID: 7636775
6. Varga Z.V., Ferdinandy P., Liaudet L., Pacher P. Drug-induced mitochondrial dysfunction and cardiotoxicity. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2015; 309 (9): H1453-H1467. DOI: 10.1152/ajpheart.00554.2015. PMID: 26386112
 7. Wermeling D.P. Review of naloxone safety for opioid overdose: practical considerations for new technology and expanded public access. *Ther. Adv. Drug Saf.* 2015; 6 (1): 20-31. DOI: 10.1177/2042098614564776. PMID: 25642320
 8. Афанасьев В.В. Цитофлавин в интенсивной терапии. СПб.: Тактик-Студио; 2015: 50.
 5. Smets E.M., Garssen B., Bonke B., De Haes J.C. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J. Psychosom. Res.* 1995; 39 (3): 315–325. DOI: 10.1016/0022-3999(94)00125-O. PMID: 7636775
 6. Varga Z.V., Ferdinandy P., Liaudet L., Pacher P. Drug-induced mitochondrial dysfunction and cardiotoxicity. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2015; 309 (9): H1453-H1467. DOI: 10.1152/ajpheart.00554.2015. PMID: 26386112
 7. Wermeling D.P. Review of naloxone safety for opioid overdose: practical considerations for new technology and expanded public access. *Ther. Adv. Drug Saf.* 2015; 6 (1): 20-31. DOI: 10.1177/2042098614564776. PMID: 25642320
 8. Afanasyev V.V. Cytoflavin in intensive care. Sankt-Peterburg: Taktik-Studio; 2015: 50. [In Russ.]

Поступила 31.10.17

Received 31.10.17

ПЛАН МЕРОПРИЯТИЙ – 2018

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» (ФНКЦ РР),
НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского

29 марта

Научно-практическая конференция «Организационные вопросы анестезиологии-реаниматологии»

19 апреля

I научно-практическая конференция аспирантов и ординаторов
«Актуальные вопросы анестезиологии-реаниматологии и реабилитологии»

26 апреля

Научно-практическая конференция «Интенсивная терапия и реабилитация при длительных (хронических) критических состояниях, обусловленных повреждением головного мозга»

1–2 июня

XIV Всероссийская конференция с международным участием
«Проблема инфекции при критических состояниях»

12 сентября

IV Национальная конференция «Инструментальная и клиническая диагностика дисфагии»
с логопедической школой

18–19 октября

XX Всероссийская конференция с международным участием
«Жизнеобеспечение при критических состояниях»

Подробнее о мероприятиях можно узнать по телефону +7 (495) 650-25-17, на сайтах:

<http://www.fnkerr.ru>

<http://www.niiorramn.ru>

E-mail: niiorramn@niiorramn.ru